

POSTĘPOWANIE Z DZIECKIEM Z WIELOUKŁADOWYM ZESPOŁEM ZAPALNYM POWIĄZANYM Z COVID-19

WYTYCZNE GRUPY EKSPERTÓW PRZY POLSKIM TOWARZYSTWIE PEDIATRYCZNYM
AKTUALIZACJA – LUTY 2021

APPROACH TO A CHILD WITH PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME WITH COVID-19

RECOMMENDATIONS BY THE POLISH PEDIATRIC SOCIETY EXPERT GROUP
UPDATE FEBRUARY 2021

Magdalena Okarska-Napierała¹, Kamila Ludwikowska², Teresa Jackowska³, Janusz Książyk⁴, Piotr Buda⁴, Artur Mazur⁵, Leszek Szenborn², Bożena Werner⁶, Jacek Wysocki⁷, Ernest Kuchar¹

¹ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

³ Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii

⁴ Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁵ Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Rzeszowski

⁶ Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷ Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 (*pediatric inflammatory multisystem syndrome* – PIMS) to nowa jednostka chorobowa, występująca u dzieci i młodych dorosłych, związana z przebyciem zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Pierwsze przypadki PIMS stwierdzono w Polsce w maju 2020 r. Od października 2020 r. obserwowano znaczne zwiększenie liczby przypadków nowej choroby, co odzwierciedlało zwiększoną zapadalność na zakażenie SARS-CoV-2 w populacji dziecięcej. U podłoża PIMS leży dysregulacja układu odpornościowego następująca w okresie ok. 4 tygodni po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. Rozpoznanie opiera się na spełnieniu kryteriów klinicznych (w tym występowanie gorączki i niewydolności wielonarządowej) i laboratoryjnych (zwiększone wskaźniki zapalne), po wykluczeniu innych przyczyn. Do najczęstszych powikłań należą zaburzenia kardiologiczne, w tym ostre uszkodzenie mięśnia sercowego z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, wstrząs, nieprawidłowości w obrębie tętnic wieńcowych i zaburzenia rytmu serca. Śmiertelność w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) wynosi ok. 2%. Odpowiednie postępowanie, w tym monitorowanie, podtrzymywanie funkcji życiowych oraz leczenie immunomodulujące, pozwala na szybki powrót do pełni zdrowia zdecydowanej większości pacjentów. Poniższy dokument stanowi wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wobec dzieci z podejrzeniem PIMS w Polsce.

Niniejsza publikacja stanowi aktualizację dotychczasowych wytycznych. Najistotniejsze zmiany dotyczą leczenia, przede wszystkim steroidoterapii oraz leczenia przeciwplatekowego.

Słowa kluczowe: choroba Kawasaki, MIS-C, choroba zapalna, powikłania późne, niekrzepliwość, zmiany zatorowo-zakrzepowe

ABSTRACT

Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 (PIMS) is a new entity, occurring in children and young adults, associated with the SARS-CoV-2 infection. The first cases of PIMS were found in Poland in May 2020. Since October 2020, a significant increase in this new disease incidence has been observed in Poland, reflecting the increased incidence of COVID-19 in the pediatric population. PIMS development results from dysregulation of the immune system occurring after ca. 4 weeks after the SARS-CoV-2 infection. Diagnosis is based on criteria: a set of clinical features (including fever and features of multiple organ damage) and elevated inflammatory markers, excluding other causes. The most common complications involve the cardiovascular system: heart damage with decreased left ventricular ejection fraction, shock, and coronary artery abnormalities. Mortality is around 2%. Appropriate management, including vital functions support and immunomodulating treatment, allows for a quick recovery of the vast majority of patients. The following document is a guideline for the diagnostic and therapeutic management of children with suspected PIMS in Poland.

Key words: Kawasaki disease, MIS-C, hyperinflammation, late complications, hypercoagulation, thromboembolic events

WSTĘP

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 (*pediatric inflammatory multisystem syndrome* – **PIMS** albo *multisystem inflammatory syndrome in children* – **MIS-C**, ICD-10 U10.9) jest nową jednostką chorobową, opisaną po raz pierwszy w maju 2020 r. [1, 2]. Dotychczas opublikowane dane wskazują, iż PIMS jest następstwem dysregulacji immunologicznej po przebyciu ok. 4 tygodni wcześniej zakażenia SARS-CoV-2 (często bezobjawowo lub skąpoobjawowo) [3]. Na podstawie danych amerykańskich można oszacować, że PIMS rozwija się u ok. 1/1000 dzieci zakażonych SARS-CoV-2 [4]. PIMS to ostry i potencjalnie groźny uogólniony zespół zapalny, który może prowadzić do rozwoju powikłań sercowych (przede wszystkim ostrego zapalenia mięśnia sercowego z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory) lub wstrząsu. W ostatnim czasie zwraca się uwagę także na zaburzenia elektrokardiologiczne spotykane nawet u 60% pacjentów [5]. Skuteczne leczenie podjęte w odpowiednim czasie pozwala przeważającej części pacjentów wrócić do pełni zdrowia w ciągu kilku dni. **Do najczęstszych trwałych powikłań należą tętniaki tętnic wieńcowych, które mogą wystąpić niezależnie od fenotypu i ciężkości przebiegu choroby** [3]. W populacji amerykańskiej, gdzie jak dotąd odnotowano największą liczbę przypadków, śmiertelność pomimo podjętego leczenia wynosi 1,5-2% [4].

Pierwsze przypadki PIMS odnotowano w Polsce już w maju 2020 r. Od października 2020 r. zaobserwowano zwiększenie zapadalności na PIMS w naszym kraju, adekwatnie do zwiększonej zapadalności na chorobę koronawirusową wywołaną wirusem SARS-CoV-2 [6]. Z dotychczas zebranych danych wy-

nika, że częstość powikłań wymagających leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii dziecięcej w Polsce jest niższa niż prezentowana w publikacjach z USA, Wielkiej Brytanii i Francji. Dotychczas (stan na 19.01.2021) nie zgłoszono żadnego zgonu z powodu PIMS w naszym kraju.

Poniższy dokument stanowi aktualizację wytycznych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z chorymi dziećmi z podejrzeniem PIMS w Polsce i opiera się na dwóch filarach:

1. Przeglądzie aktualnych doniesień dotyczących zespołu PIMS.
2. Dotychczasowych wynikach ogólnopolskiego rejestru dzieci z chorobami zapalnymi (badanie MOIS CoR: www.pimsudzieci.pl) [6].

W miarę dalszego gromadzenia danych dotyczących populacji polskiej oraz w razie pojawienia się nowych istotnych informacji na temat zespołu PIMS dokument ten będzie ponownie aktualizowany.

PODSUMOWANIE ZMIAN WPROWADZONYCH DO PIERWSZEJ WERSJI WYTYCZNYCH

1. Dopuszczono **możliwość obserwowania w warunkach ambulatoryjnych** dzieci w dobrym stanie ogólnym, które nie spełniają jeszcze kryteriów rozpoznania PIMS, ale okoliczności epidemiologiczne i obraz kliniczny sugerują, że w kolejnych dniach rozpoznanie to może się potwierdzić.
2. Podkreślono, że **antybiotykoterapia u dzieci z PIMS powinna być zarezerwowana dla pacjentów, u których istnieją wątpliwości co do**

rozpoznania, szczególnie tych w ciężkim stanie, natomiast nie powinna być ona stosowana rutynowo. Nie ma również wskazań, by kontynuować antybiotykoterapię u dzieci, u których rozpoznanie PIMS jest jednoznaczne.

3. Zaproponowano, by w sytuacji ograniczonej dostępności dożylnego wlewu immunoglobulin (IVIg) stosować dawkę maksymalną 100,0 g.
4. U pacjentów opornych na leczenie I rzutu **drugi wlew IVIg nie jest zalecany**, o ile obraz kliniczny nie wskazuje na chorobę Kawasaki. Rozróżnienie pomiędzy PIMS a chorobą Kawasaki nie zawsze jest proste i jednoznaczne – aby je ułatwić, załączono tabelę ilustrującą najważniejsze różnice między tymi dwiema chorobami (tab. II).
5. Zmodyfikowano strategię leczenia glikokortykosteroidami (GKS). Sugeruje się **rozpoczęcie leczenia od metyloprednizolonu w dawce 2 mg/kg/dobę** oraz zarezerwowanie terapii pulsami dla dzieci ze szczególnie ciężkim przebiegiem choroby lub niereagujących na leczenie niższą dawką GKS. Ponadto przedstawiono argumenty przemawiające za wyznaczeniem **maksymalnej dawki dobowej GKS przy dawkowaniu 2 mg/kg/dobę** – decyzję o jej przekroczeniu należy podejmować indywidualnie. Proponuje się również **dawkowanie GKS na masę ciała należną**, co ma szczególne znaczenie u dzieci z nadwagą i otyłością.
6. Ograniczono wskazania do stosowania przeciwzapalnej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA). **ASA w dawce przeciwzapalnej powinien być stosowany w sytuacji, kiedy obraz kliniczny przemawia za rozpoznaniem choroby Kawasaki** (tab. II). **Dzieci otrzymujące GKS nie powinny być leczone przeciwzapalną dawką ASA.**
7. **Maksymalna przeciwplatekowa dawka dobową ASA to 75 mg.**

DEFINICJA I OBRAZ KLINICZNY PIMS

1. Rozpoznanie PIMS

1.1. Definicja

Aktualnie w różnych krajach obowiązuje kilka definicji PIMS [2, 7, 8]. Pomimo różnic wszystkie uwzględniają **6 kryteriów**, na których proponujemy oprzeć rozpoznanie zespołu PIMS w Polsce. Warunkiem rozpoznania PIMS **jest spełnienie kryteriów 1-5**. Kryterium 6. nie jest obligatoryjne – przy obrazie klinicznym silnie wskazującym na PIMS, zwłaszcza u pacjenta w pogarszającym się lub ciężkim sta-

nie, rozpoznanie to należy brać pod uwagę nawet przy niespełnionym kryterium 6. W tabeli I przedstawiono kryteria rozpoznania wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19.

W ustaleniu rozpoznania pomocna jest charakterystyczna konstelacja nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:

- **bardzo wysokie wskaźniki stanu zapalnego (próg odcięcia dla poszczególnych parametrów nie został określony, ale zazwyczaj CRP przewyższa 100 mg/l),**
- **limfopenia,**
- **różnego stopnia niedokrwistość (zazwyczaj nieznaczna),**
- **hipoalbuminemia,**
- **hiponatremia,**
- **wysokie stężenie markerów uszkodzenia serca: BNP lub NT-proBNP, troponina I lub troponina T [3, 4].**

1.2. Kolejne objawy PIMS pojawiają się stopniowo, a w pierwszych dniach zazwyczaj dominują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Część dzieci z PIMS jest operowanych z powodu podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego. W obecnej sytuacji epidemiologicznej dzieci kwalifikowane do zabiegu usunięcia wyrostka robaczkowego powinny być wcześniej konsultowane z pediatrą w celu wykluczenia PIMS.

1.3. Zespół PIMS w klasyfikacji ICD-10

Pierwotnie PIMS był określany jako zespół Kawasaki-podobny (*Kawasaki disease-like* – KD-like). Obecnie wiadomo, że chociaż część pacjentów z PIMS spełnia także kryteria rozpoznania choroby Kawasaki, to został on uznany za **odrębną, nową jednostkę chorobową** [3, 9]. W tabeli II przedstawiono cechy różnicujące chorobę Kawasaki oraz zespół PIMS. W rozszerzeniu klasyfikacji ICD-10 w październiku 2020 r. PIMS został ujęty jako **U10.9: wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19, nieokreślony**.

2. Hospitalizacja

2.1. Postępowanie przy silnym podejrzeniu PIMS

Wszyscy pacjenci z podejrzeniem PIMS powinni być hospitalizowani, optymalnie w placówce dysponującej zapleczem w postaci oddziału intensywnej terapii dziecięcej oraz możliwością konsultacji kardiologicznej [10]. Nie muszą to być oddziały dedykowane pacjentom z COVID-19. Według dotychczasowych danych u istotnego odsetka pacjentów spełniających powyższe kryteria rozpoznania ze-

Tabela I. Kryteria rozpoznania wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19
Table I. Diagnostic criteria of paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

Wiek	Dzieci (0-18 lat) Najczęściej chorują dzieci w wieku szkolnym, mediana wieku to ok. 9 lat
Gorączka	Kryterium obowiązkowe Brak zdefiniowanych wartości progowych, ale zazwyczaj temperatura ciała wynosi > 38,5°C; utrzymująca się co najmniej 3 dni
Wysokie wskaźniki stanu zapalnego	Podwyższone są wartości: CRP, prokalcytoniny, OB, fibrynogenu, LDH, D-dimerów, ferrytyny Brak jest zdefiniowanych wartości progowych, ale zazwyczaj wartości znacznie przewyższają normę
Uszkodzenie wielonarządowe – objawy ze strony co najmniej dwóch narządów lub układów	<ul style="list-style-type: none"> ▪ z przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, wymioty, biegunka ▪ z układu sercowo-naczyniowego: niedociśnienie, wstrząs, cechy zapalenia mięśnia sercowego (w badaniu echokardiograficznym lub w badaniach laboratoryjnych), tętniaki tętnic wieńcowych, płyn w osierdziu, zaburzenia rytmu serca ▪ z układu nerwowego: apatia, drażliwość, cechy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, niedowład lub porażenia nerwów obwodowych, silny ból głowy, ból głowy o nowym charakterze ▪ z układu oddechowego: kaszel, duszność, cechy zapalenia płuc, płyn w opłucnej, ból w klatce piersiowej ▪ skóro-śluzówkowe: wysypka (polimorficzna), zapalenie lub nastrzyknięcie spojówek, „truskawkowy język”, suche, czerwone wargi, obrzęki dłoni i stóp ▪ objawy ze strony nerek: cechy ostrego uszkodzenia nerek, bezmocz ▪ cechy koagulopatii
Wykluczenie innych przyczyn	W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przyczyny infekcyjne i toksyczne, w tym posocznicę, zespół wstrząsu toksycznego, ostrą chorobę wirusową ▪ ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i otrzewnej ▪ choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrostowe, nieswoiste zapalenia jelit
Powiązanie z COVID-19 – obecne przynajmniej jedno z wymienionych (aktualnie lub w przeszłości)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 ▪ dodatni wynik testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2 ▪ dodatnie przeciwciała w kierunku SARS-CoV-2 ▪ udokumentowana istotna ekspozycja na COVID-19 w okresie minionych 4-8 tygodni

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) – choroba wywołana wirusem SARS-CoV-2

CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

OB – opad Biernackiego

LDH (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – wirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej

Uwaga! Dodatnie wyniki badań w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 uprawdopodobniają rozpoznanie, ale ujemne wyniki go nie wykluczają. Możliwe jest także występowanie dodatnich przeciwciał oraz innego podłoża objawów (koincydencja wynikająca z wysokiej zapadalności na COVID-19).

społu PIMS rozwija się niewydolność lewokomorowa lub wstrząs (według danych amerykańskich oraz zachodnioeuropejskich, ok. 50%). Gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego następuje zazwyczaj po ok. 5-6 dniach gorączki. **Oczekiwanie na przeniesienie chorego do odpowiedniego szpitala nie powinno jednak decydować o odraczeniu leczenia.** Wobec możliwości gwałtownego pogorszenia funkcji życiowych, pacjenci z podejrzeniem PIMS powinni podlegać stałemu nadzorowi medycznemu.

2.2. Postępowanie przy słabym podejrzeniu PIMS

Odrębnego postępowania mogą wymagać pacjenci, którzy w czasie konsultacji lekarskiej pozostają w dobrym stanie klinicznym, nie spełniają kryteriów

rozpoznania PIMS (np. wskaźniki stanu zapalnego są niskie lub nie stwierdzono zajęcia wielonarządowego), ale przesłanki epidemiologiczne oraz wykluczenie innych przyczyn nieprawidłowości skłaniają ku podejrzeniu choroby zapalnej po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2. Ponieważ cechy PIMS mogą rozwijać się stopniowo, tacy pacjenci wymagają ściślego nadzoru lekarskiego w ramach regularnych wizyt kontrolnych. Należy zachować czujność oraz gotowość do zrewidowania rozpoznania w razie pojawienia się dodatkowych cech klinicznych pozwalających na rozpoznanie PIMS lub pogorszenia stanu ogólnego dziecka (patrz także „Sytuacje szczególne”, poniżej).

Tabela II. Cechy różnicujące chorobę Kawasaki oraz wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 (PIMS) [9]

Table II. Characteristics differentiating between Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) [9]

	PIMS	Choroba Kawasaki
Mediana wieku	9 lat	2,7 roku (85% przed 5. rokiem życia)
Liczba limfocytów	Obniżona (mediana $1,0 \times 10^9/L$)	Prawidłowa
Stężenie hemoglobiny	Obniżone	Prawidłowe lub nieznacznie obniżone
Liczba płytek krwi	Obniżona lub prawidłowa	Prawidłowa lub podwyższona
Stężenie CRP	Znacznie podwyższone	Podwyższone
Stężenie ferrytyny	Podwyższone	Prawidłowe
Stężenie BNP lub NT-proBNP	Znacznie podwyższone	Prawidłowe lub podwyższone
Stężenie troponiny I	Podwyższone	Prawidłowe
Cechy zapalenia mięśnia sercowego/zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego/ostrej niewydolności lewej komory serca	Często obecne	Zwykle nieobecne
Silne dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, biegunka, wymioty	Częste	Zwykle nieobecne

CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne

NT-proBNP (N-terminal pro B natriuretic peptide) – N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B

3. Izolacja

3.1. Do czasu wykluczenia czynnego zakażenia SARS-CoV-2 (optymalnie negatywny wynik badania RT-PCR, a przy braku dostępności ujemny wynik testu antygenowego) pacjentów z PIMS należy traktować jak osoby z COVID-19 z zachowaniem standardowych środków ostrożności, zgodnie z procedurami obowiązującymi w danym ośrodku.

4. Badania laboratoryjne i obrazowe

4.1. Diagnostyka w kierunku SARS-CoV-2

Każdemu pacjentowi należy pobrać wymaz w kierunku SARS-CoV-2 (RT-PCR lub test antygenowy). Trzeba także oznaczyć przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 (szczególnie u pacjentów z ujemnymi wynikami badań wymazu z górnych dróg oddechowych w tym kierunku).

4.2. Badania mikrobiologiczne i laboratoryjne

Wszystkim dzieciom z podejrzeniem lub rozpoznaniem PIMS proponujemy wykonanie badań krwi zgodnie z wykazem w tabeli III. Zakres diagnostyki mikrobiologicznej (np. posiewy moczu i stolca, wymaz z gardła, badania wirusologiczne) powinien zależeć od obrazu klinicznego i możliwości diagnostycznych danego ośrodka.

4.3. Badania kardiologiczne

Wszystkim dzieciom z podejrzeniem PIMS **należy koniecznie wykonać elektrokardiogram (EKG) i badanie echokardiograficzne serca (ECHO)** [10, 11].

Zalecenia postępowania kardiologicznego:

1. Pierwsze badanie ECHO powinno zostać wykonane jak najwcześniej; należy pamiętać także o ocenie tętnic wieńcowych, bowiem u do 25% pacjentów rozwijają się nieprawidłowości, w tym tętniaki tętnic wieńcowych, często już w pierwszym tygodniu choroby.
2. Powtórne badania powinny zostać uzależnione od wskazań kardiologa oraz stanu klinicznego chorego dziecka. Pacjentom w stanie stabilnym hemodynamicznie oraz bez zmian w badaniu wyjściowym układu sercowo-naczyniowego zaleca się kontrolne badania:
 - po 7-14 dniach,
 - po 6 tygodniach,
 - po 6-12 miesiącach od zachorowania.
3. Jeśli w wyjściowym badaniu ECHO stwierdza się nieprawidłowości [obniżona kurczliwość mięśnia sercowego (frakcja wyrzutowa, *ejection fraction* – EF), poszerzenie lub tętniaki tętnic wieńcowych, płyn w worku osierdziowym], badanie ECHO w okresie ostrym powinno być powtarzane co 2-3 dni, a w przypadku zajęcia mięśnia sercowego i hospitalizacji na oddzia-

Tabela III. Zalecane badania laboratoryjne dla pacjentów z podejrzeniem wieloukładowego zespołu zapalnego powiązanego z COVID-19

Table III. Recommended laboratory evaluation in patients with pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

<p>Badania mikrobiologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ posiew krwi (pobrano dwukrotnie) ▪ przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 ▪ inne w zależności od wskazań klinicznych <p>Morfologia krwi</p> <p>Grupa krwi</p> <p>Gazometria (z kwasem mlekowym)</p> <p>Koagulologia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ INR, APTT ▪ fibrynogen ▪ D-dimery 	<p>Wykładniki stanu zapalnego</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRP, prokalcytonina ▪ OB ▪ ferrytyna ▪ LDH <p>Pozostałe badania biochemiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jonogram: sód (Na), potas (K) ▪ trójglicerydy ▪ CK ▪ NT-proBNP (lub BNP), troponina I ▪ amylaza, lipaza ▪ kreatynina, mocznik ▪ AST, ALT, GGTP, bilirubina ▪ albuminy
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – wirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej

INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

APTT (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

OB – opad Biernackiego

LDH (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

CK (*creatine kinase*) – kinaza kreatyny

NT-proBNP (*N-terminal pro B natriuretic peptide*) – N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B

AST – aminotransferaza asparaginianowa

ALT – aminotransferaza alaninowa

GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza

le intensywnej opieki medycznej – codziennie. W niektórych przypadkach konieczne może być uzupełnienie diagnostyki o badanie tomografii komputerowej (w celu oceny zmian w obrębie tętnic wieńcowych, w tym obecności skrzepiny w tętnicach wieńcowych). Kardiologiczny rezonans magnetyczny nie odgrywa istotnej roli w ostrej fazie PIMS, może natomiast mieć zastosowanie u wybranych pacjentów w ramach badań kontrolnych po przebytych PIMS (ocena pod kątem obrzęku, obecności blizn, funkcji komór serca).

4. Pierwsze badanie EKG powinno zostać wykonane możliwe szybko po rozpoznaniu PIMS, w toku dalszej obserwacji wskazane są badania kontrolne EKG, w szczególności u pacjentów z cechami uszkodzenia mięśnia sercowego. Osoby, u których stwierdzono nieprawidłowości w czynności elektrycznej serca, mogą wymagać także całodobowego badania elektrokardiograficznego (badanie Holter).

4.4. Inne badania obrazowe

Większość pacjentów wymaga wykonania zdjęcia przeglądowego (RTG) P-A (tylno-przednie, *posterior-anterior*) klatki piersiowej, a w wyjątkowych sytuacjach tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. Uwidocznienia zmian zapalnych w płucach

(zagęszczenia miąższowe, płyn w opłucnej) można spodziewać się pomimo braku objawów ze strony układu oddechowego.

Wskazania do badań obrazowych jamy brzusznej zależą od obrazu klinicznego. Badaniem pierwszego wyboru jest USG (ultrasonografia) [10]. W badaniach obrazowych jamy brzusznej u części pacjentów z PIMS stwierdza się: pogrubienie ściany jelit, cechy radiologiczne zapalenia wyrostka, pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego, obecność płynu w otrzewnej i powiększenie węzłów chłonnych okolicy krezki.

5. Leczenie

5.1. Zasady ogólne

Decyzje terapeutyczne powinny, w miarę możliwości, zapadać w warunkach **konsylium wielospecjalistycznego** z udziałem lekarza chorób zakaźnych, kardiologa, reumatologa, hematologa i ewentualnie specjalisty intensywnej terapii dziecięcej [10, 11].

Stabilizację hemodynamiczną pacjenta, z uwzględnieniem płynoterapii, powinno się prowadzić zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. **Należy jednak pamiętać, że u niektórych pacjentów, z upośledzoną funkcją komór serca, zbyt agresywna płynoterapia może prowadzić do obrzęku płuc.** Przy nawadnianiu szczególnie przydatna jest ocena

echokardiograficzna, gdyż oddechowe zapadanie się żyły głównej dolnej jest wskaźnikiem hipowolemii i wskazaniem do płynoterapii, natomiast obniżenie frakcji wyrzutowej może być wskazaniem do zastosowania katecholamin, a płynoterapia powinna być prowadzona ostrożnie. Jeżeli ocena echokardiograficzna przed podjętym leczeniem nie jest możliwa, należy zwrócić uwagę na cechy kliniczne przeciążenia serca oraz wskaźniki biochemiczne, tj. BNP lub NT-proBNP.

W czasie hospitalizacji należy monitorować parametry życiowe: ciśnienie krwi, tętno, saturację, w sposób ciągły lub co 1-4 godz. w zależności od stanu chorego, z uwzględnieniem ryzyka gwałtownego pogorszenia się stanu pacjenta po 5-6 dniach choroby [2].

5.2. Antybiotykoterapia

W początkowej fazie obraz kliniczny PIMS może przypominać bakteryjne zakażenie inwazyjne, w tym sepsę, zespół wstrząsu toksycznego lub inne choroby bakteryjne (np. niezbyt żołądkowo-jelitowy, szkarlatynę). W związku z tym przy wątpliwościach diagnostycznych, zwłaszcza u pacjentów w złym lub pogarszającym się stanie ogólnym, wskazana jest adekwatna antybiotykoterapia empiryczna (uzależniona od prezentowanego obrazu klinicznego). Przy podejrzeniu zespołu wstrząsu toksycznego optymalna antybiotykoterapia obejmuje ceftriakson z klindamycyną. Antybiotykoterapia powinna zostać utrzymana do czasu ustalenia rozpoznania PIMS, wyjątkowo do uzyskania ujemnych wyników badań mikrobiologicznych [10].

Należy podkreślić, że przy silnym podejrzeniu PIMS, zwłaszcza w przypadku gdy antybiotykoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, **wskazane jest jej zaprzestanie**. Wysokie wskaźniki stanu zapalnego (w tym prokalcytonina) w przebiegu PIMS świadczą o dysregulacji układu immunologicznego i nie dowodzą zakażenia bakteryjnego, a antybiotykoterapia jest nieskuteczna. Wskazania do antybiotykoterapii mogą wynikać z zakażeń szpitalnych, co dotyczy przede wszystkim dzieci na intensywnej terapii, jednak włączenie antybiotyku zawsze powinno być poprzedzone ponowną analizą mikrobiologiczną.

5.3. Leczenie przeciwwirusowe

PIMS jest późnym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 o podłożu immunologicznym, dlatego leczenie przeciwwirusowe nie jest zalecane. Jedynie w bardzo nielicznych przypadkach, gdy chory z ciężko przebiegającym COVID-19 spełnia kryteria PIMS, może być uzasadnione leczenie przeciwwirusowe [10]. Lekiem z wyboru w takich sytuacjach jest

remdesiwir, a szczegółowe wskazania i zasady jego stosowania zostały omówione w wytycznych opublikowanych w „Przeglądzie Pediatricznym” w artykule *Postępowanie z dzieckiem z COVID-19. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej w podstawowej opiece zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych* [12].

5.4. Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące

Leczenie immunomodulujące odgrywa zasadniczą rolę w postępowaniu z pacjentami z PIMS. Obecna wiedza nie pozwala jeszcze na sformułowanie ścisłych i jednoznacznych zaleceń. Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące należy wprowadzać stopniowo – w zależności od efektów dotychczas stosowanej terapii. Celem leczenia jest zahamowanie odpowiedzi zapalnej, by uniknąć groźnych powikłań PIMS w postaci uszkodzenia serca, w tym tętniaków tętnic wieńcowych. U części pacjentów z łagodnym, samoograniczającym się przebiegiem choroby leczenie objawowe może okazać się wystarczające (por. poniżej). Obecnie nie wiadomo, jaki jest wpływ odstąpienia od leczenia na ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych.

5.4.1. Leczeniem I rzutu jest dożylny wlew immunoglobulin (IVIg) w dawce 2,0 g/kg [10, 11]

Uwagi:

A. IVIg dawkuje się na masę należną (*ideal body weight* – IBW) [8], co ma szczególne znaczenie u nastolatków, zwłaszcza z otyłością lub obrzękiem:

- IBW u dziewcząt (kg) = [wzrost (cm) – 100] – 10% tej wartości,
- IBW u chłopców (kg) = [wzrost (cm) – 100] – 5% tej wartości.

U młodszych dzieci z otyłością lub obrzękiem IBW można wyznaczyć poprzez określenie centyla wzrostu i następnie wyznaczenie masy ciała odpowiadającej temu samemu centylowi dla wieku. W sytuacji ograniczonej dostępności dawkę IVIg można ograniczyć do 100,0 g.

B. IVIg podaje się w pojedynczym wlewie przez 10-12 godz. lub w dawkach podzielonych w zależności od stanu ogólnego, wydolności krążenia i tolerancji leku. **IVIg należy podawać ostrożnie** (tj. początkowo bardzo powoli, w razie potrzeby w dawkach podzielonych przez 2-3 dni) **u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową serca, z uwagi na ryzyko przeciążenia układu krążenia i wstrząsu**. Jeżeli ocena kardiologiczna przed pod-

jętym leczeniem nie jest możliwa, należy zwrócić uwagę na kliniczne cechy niskiego rzutu serca oraz wskaźniki biochemiczne, tj. BNP lub NT-proBNP [11].

- C. **Ponowny, drugi wlew z IVIG** u chorych niereagujących na leczenie I rzutu **nie jest zalecany** [11]. Postępowanie takie można rozważyć u dzieci, u których obraz kliniczny wskazuje wyraźnie na chorobę Kawasaki [10, 13, 14] – patrz tabela II.
- D. W przypadku nasilonych objawów złej tolerancji IVIG, takich jak bóle głowy, brzucha, nudności, wymioty, gorączka, należy zwolnić przepływ IVIG. Można również zastosować leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W razie istotnych objawów ubocznych można jednocześnie podać metyloprednizolon w dawce 1-2 mg/kg. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy odstąpić od dalszego podawania IVIG i zastosować standardowe leczenie przeciwanafilaktyczne (adrenalina) oraz leczenie II/III rzutu.

5.4.2. Leczeniem II rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) [10, 11]

Wskazania do zastosowania GKS to [10]:

- ciężki lub pogarszający się stan ogólny dziecka*,
- cechy wstrząsu*,
- brak poprawy, w szczególności utrzymywanie się gorączki, po upływie 24-36 godz. od zakończenia wlewu IVIG**,
- wiek < 12 miesięcy*,
- obecność tętniaków tętnic wieńcowych w ECHO*,
- reakcja anafilaktyczna po zastosowaniu IVIG,
- brak dostępu do IVIG.

* Wskazania do jednoczesnego leczenia IVIG oraz GKS.

Brak poprawy po leczeniu I rzutu u dzieci z PIMS jest trudny do zdefiniowania. Wskazaniami do eskalacji leczenia są: nawrót gorączki lub innych objawów klinicznych albo wskaźniki laboratoryjne nasilającego się stanu zapalnego po upływie 24-36 godz. od zakończenia wlewu IVIG. Czasami jednak już w pierwszej dobie po zastosowaniu IVIG dochodzi do wyraźnego pogorszenia stanu ogólnego czy pojawiania się kolejnych objawów choroby i wówczas należy wdrożyć terapię II rzutu. Decyzje takie muszą być podejmowane indywidualnie, najlepiej w ramach konsylium.

Sugeruje się, aby u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym **steroidoterapię rozpoczynać od metyloprednizolonu w dawce 2 x 1 mg/kg (czyli 2 mg/kg/**

dobę). Po uzyskaniu normalizacji CRP steroid można zmienić na doustny, a następnie stopniowo redukować dawkę w ciągu 2-3 tygodni [13].

Brakuje danych odnośnie do maksymalnej dobowej dawki GKS podawanych w leczeniu PIMS. **Przy dawkach dobowych przekraczających 60 mg prednizolonu (48 mg metyloprednizolonu) należy liczyć się z istotnym zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych leku, przy niewielkich dodatkowych korzyściach terapeutycznych.** Potencjalne korzyści z przekroczenia zwyczajowo przyjętej (w innych wskazaniach) dawki maksymalnej wiążą się z teoretycznie szybszym efektem terapeutycznym [15], jednak w sytuacjach wymagających pilnej interwencji z zastosowaniem GKS, kiedy istotne jest natychmiastowe uzyskanie efektu klinicznego, leczeniem z wyboru jest zastosowanie pulsów (por. poniżej). Do czasu ustalenia optymalnej terapii na podstawie wyników badań międzynarodowych (w tym badania *Best Available Treatment Study – BATS*), sugeruje się, by decyzję o przekroczeniu dawki dobowej (60 mg prednizolonu) podejmować ostrożnie i indywidualnie. Ponadto u pacjentów z nadwagą i otyłością należy rozważyć dawkowanie GKS w przeliczeniu na **niezależną masę ciała**.

Alternatywną formą steroidoterapii są **pulsy z metyloprednizolonu w dawce 10-30 mg/kg/dawkę (maksymalna dawka dobową 1000 mg) przez 3-5 kolejnych dni** [10]. Steroidoterapia w pulsach powinna być zastosowana u pacjentów we wstrząsie, w ciężkim lub szybko pogarszającym się stanie ogólnym (w szczególności w przypadku niewydolności wielonarządowej), z cechami zespołu aktywacji makrofagów (por. poniżej), a także u tych, u których leczenie GKS w standardowym schemacie 2 mg/kg/dobę nie przynosi satysfakcjonujących efektów.

Pulsy z metyloprednizolonu należy podawać w 1-godzinny wlew. Leczenie należy kontynuować metyloprednizolonem w dawce 2 x 1 mg/kg lub równoważną dawką innego GKS do czasu normalizacji CRP, następnie można przejść na doustny steroid i dawkę stopniowo zmniejszać w ciągu 2-3 tygodni.

5.4.3. Leczeniem III rzutu są leki biologiczne: anakinra (inhibitor receptora dla IL-1), tocilizumab (inhibitor receptora dla IL-6) oraz infliksymab (inhibitor TNF-alfa) [10, 11].

W razie konieczności leczenia III rzutu pacjentów o fenotypie choroby Kawasaki w pierwszej kolejności wskazany jest infliksymab [10, 13, 14]. W pozostałych przypadkach jednoznacznie nie ustalono, który z powyższych leków jest lekiem z wyboru w terapii III rzutu [10]. W tabeli IV podsumowano leczenie immunomodulujące III rzutu u dzieci z PIMS.

Tabela IV. Leczenie immunomodulujące u dzieci z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z COVID-19

Table IV. Immunomodulatory treatment in children with pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

Lek biologiczny	Dawkowanie
Infliksymab	5-10 mg/kg w 2-godzinnym wlewie iv. [14, 16]
Anakinra	4-10 mg/kg/dobę iv. lub sc. w dawkach podzielonych co 6-12 godz. Leczenie należy kontynuować przez 2-3 tygodnie, stopniowo redukując dawkę. W czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST [17]
Tocilizumab	Masa ciała < 30 kg → dawka 12 mg/kg w 1-godzinnym wlewie iv. Masa ciała ≥ 30 kg → dawka 8 mg/kg w 1-godzinnym wlewie iv. (dawka maksymalna 800 mg) W czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST, trójglicerydów

iv. (intravenously) – dożylnie

sc. (subcutaneously) – podskórnie

ALT – aminotransferaza alaninowa

AST – aminotransferaza asparaginianowa

5.5. Leczenie przeciwplatek i przeciwkrzepliwe

Większość pacjentów z PIMS wykazuje skłonność do zakrzepicy i prezentuje cechy nadkrzepliwości w badaniach laboratoryjnych [18]. Ponadto z uwagi na zaburzenia hemodynamiczne oraz możliwość rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych wskazana jest terapia przeciwplatekowa lub przeciwkrzepliwa. Jak dotąd brakuje silnych dowodów dotyczących przewagi jakiegokolwiek terapii nad innymi.

5.5.1. Pacjenci, których obraz kliniczny i laboratoryjny przemawia za rozpoznaniem choroby Kawasakiego (por. tab. II), powinni otrzymać kwas acetylosalicylowy (ASA) zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami: w początkowej dawce 30-50 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych, zredukowanej po 48 godz. od ustąpienia gorączki do dawki 3-5 mg/kg/dobę w pojedynczej dawce [13, 14]. Kontynuowanie leczenia ASA w dawce przeciwwzapalnej u dzieci otrzymujących GKS wydaje się niezasadne z uwagi na znacznie silniejsze działanie przeciwzapalne GKS i niekorzystny stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka (zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego [19]) – w takiej sytuacji sugeruje się zmniejszenie dawki ASA do przeciwplatekowej.

5.5.2. Pozostali pacjenci z PIMS powinni otrzymywać ASA w dawce przeciwplatekowej 3-5 mg/kg (dawka maks. 75 mg/dobę) przez min. 6 tygodni (do czasu wykluczenia zmian tętnic wieńcowych w kontrolnym ECHO) [10].

5.5.3. Należy unikać leczenia aspiryną pacjentów z czynnym krwawieniem, znacznym ryzykiem krwawienia lub liczbą płytek krwi ≤ 80 000/μl.

5.5.4. Leczenie przeciwkrzepliwe/przeciwplatekowe dzieci z tętniakami tętnic wieńcowych należy prowadzić zgodnie z zaleceniami dla choroby Kawasakiego [14].

5.5.5. Wskazania do zastosowania leków przeciwkrzepliwych (najczęściej heparyny drobnocząsteczkowej) oraz ich dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Podejmując decyzję o leczeniu przeciwkrzepliwym, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: przedłużające się unieruchomienie, niska frakcja wyrzutowa (szczególnie < 35%), obecność tętniaków olbrzymich, otyłość oraz inne przesłanki, mogące wskazywać na zagrażające powikłania zakrzepowo-zatorowe.

5.6. Dodatkowe uwagi dotyczące leczenia

U niektórych pacjentów z PIMS rozwija się zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS). W przypadku wystąpienia zespołu MAS leczenie immunomodulujące powinno uwzględniać to rozpoznanie. Wskazane jest konsylium wielospecjalistyczne, z udziałem reumatologa i immunologa klinicznego.

6. Szczególne sytuacje kliniczne

6.1. Samoistna poprawa

U niektórych pacjentów obserwuje się samoistne wycofywanie się objawów i stanu zapalnego: dotyczy to dzieci, które zdrowieją samoistnie w pierwszym tygodniu lub rozpoznanie postawiono późno. Aktualnie brak jest wystarczających danych, by wydać jednoznaczne zalecenia dotyczące postępowania w takiej sytuacji, a decyzje o leczeniu immunomodulacyjnym muszą być podejmowane indywidualnie,

najlepiej w ramach konsylium wielospecjalistycznego, w oparciu o bilans możliwych korzyści i ryzyka.

Odstąpienie od leczenia immunomodulującego jest możliwe, gdy spełnione są **wszystkie** poniższe warunki:

- a) wyraźna poprawa stanu ogólnego dziecka i niewystępowanie nowych objawów choroby,
- b) ustąpienie gorączki,
- c) normalizacja wskaźników stanu zapalnego oraz innych znaczących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych,
- d) prawidłowe wyniki badań kardiologicznych: EKG i ECHO wykonanych po 5. dniu od pojawienia się objawów,
- e) kontrola kardiologiczna zgodnie z powyżej opisanymi zasadami,
- f) stosowanie ASA w dawce 3-5 mg/kg przez okres co najmniej 6 tygodni, do czasu wykluczenia zmian w naczyniach wieńcowych.

7. Kontrola poszpitalna

7.1. Decyzja o wypisie pacjenta ze szpitala powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem obrazu klinicznego i ciężkości przebiegu choroby. Zaleca się, aby przy decyzji o wypisie ze szpitala kierować się następującymi przesłankami:

- ustąpienie gorączki przez min. 48 godz. oraz niepojawianie się nowych objawów choroby, takich jak wysypka, zapalenie spojówek czy manifestacje ze strony innych tkanek i narządów,
- ustąpienie objawów niewydolności narządów wewnętrznych,
- wyraźna poprawa wskaźników stanu zapalnego,
- tendencja do normalizacji nieprawidłowych badań laboratoryjnych, w tym stężenia albumin, D-dimerów, liczby płytek krwi i innych,
- normalizacja frakcji wyrzutowej – EF \geq 55%.

Opiekunów dziecka należy poinstruować, że w razie nawrotu objawów konieczne jest pilne zgłoszenie się do szpitala.

7.2. Ponadto należy zalecić zwolnienie z zajęć sportowych i wychowania fizycznego:

- wszystkich dzieci przez 6 tygodni,
- pacjentów ze zmianami w tętnicach wieńcowych – do czasu normalizacji obrazu tętnic wieńcowych (do tego czasu należy też kontynuować leczenie ASA),
- pacjentów z uszkodzeniem mięśnia sercowego co najmniej do czasu normalizacji stężenia troponiny (szczegółowe zalecenia do decyzji konsultującego kardiologa).

7.2.1. Pacjenci obciążeni wywiadem zaburzeń rytmu serca mogą przed powrotem do aktywności sportowej wymagać przeprowadzenia badania holterowskiego.

7.2.2. Odrębnej, indywidualnej specjalistycznej kwalifikacji (kardiologicznej oraz specjalisty medycyny sportowej) wymaga dopuszczenie do uprawiania sportów wyczynowych oraz sportów amatorskich wysoce urazowych i kontaktowych. Do przeciwwskazań do tego typu aktywności należą: leczenie przeciwplatek lub przeciwkrzepliwie, przetrwałe zmiany tętnic wieńcowych, w tym szczególnie zwężenia pozapalne, upośledzona perfuzja mięśnia sercowego, utrwalone zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca.

7.3. W razie utrzymujących się nieprawidłowości po przebyciu choroby wskazany jest nadzór lekarski nad pacjentem przez co najmniej 6 tygodni. Zakres wizyt kontrolnych powinien być dostosowany do stanu pacjenta, obserwowanych podczas choroby zaburzeń, możliwych działań niepożądanych leczenia (przede wszystkim steroidoterapii) i być szerszy niż same konsultacje kardiologiczne.

Zachęcamy do zgłoszenia każdego pacjenta z PIMS do ogólnopolskiego rejestru chorób zapalnych u dzieci w czasie pandemii COVID-19 (badanie MOIS CoR). Analiza dużej grupy pacjentów pozwoli na uzyskanie pełnego obrazu klinicznego dzieci z PIMS w Polsce, ocenę skuteczności zastosowanego leczenia i odległych następstw choroby.

Link do zgłoszenia pacjentów:
www.pimsudzieci.pl

Kontakt: covidudzieci@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. i wsp.: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395 (10237): 1607-1608.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health: Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> [data dostępu: 19.11.2020].
3. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. i wsp.: Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324 (3): 259-269.
4. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J. i wsp.: COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074-1080.
5. Clark B.C., Sanchez-de-Toledo J., Bautista-Rodriguez C. i wsp.: Cardiac abnormalities seen in pediatric patients during the SARS-CoV2 pandemic: an international experience. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (21): e018007.
6. Okarska-Napierała M., Ludwikowska K.M., Szenborn L. i wsp.: MOIS CoR Study Group. Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) did occur in Poland during months with low COVID-19 prevalence, preliminary results of a nationwide register. *J Clin Med* 2020; 9: 3386.
7. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [data dostępu: 20.11.2020].
8. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/> [data dostępu: 20.11.2020].
9. Loke Y.H., Berul C.I., Harahsheh A.S.: Multisystem inflammatory syndrome in children. Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30 (7): 389-396.
10. Harwood R., Allin B., Jones C.E. i wsp.: PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; S2352-S4642 (20)30304-7.
11. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. i wsp.: American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 10.1002/art.41454. doi: 10.1002/art.41454. Epub ahead of print. PMID: 32705809; PMCID: PMC7405113.
12. Marczyńska M., Pokorska-Śpiewak M., Talarek E. i wsp.: Postępowanie z dzieckiem z COVID-19. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej w podstawowej opiece zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych. *Przegl Pediatr* 2020; 4 (49): 10-16.
13. de Graeff N., Groot N., Ozen S. i wsp.: European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58 (4): 672-682.
14. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. i wsp.: Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 (17): e927-e999.
15. Lösel R., Wehling M.: Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 46-55.
16. Roberts S.C., Jain S., Tremoulet A.H. i wsp.: The Kawasaki disease comparative effectiveness (KIDCARE) trial. A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemp Clin Trials* 2019; 79: 98-103.
17. UpToDate. Anakinra: Drug information. https://www-1uptodate-1com-100022chb0c10.han3.wum.edu.pl/contents/anakinra-drug-information?sectionName=Pediatric&topicId=9246&search=anakinra&usage_type=panel&anchor=F16330957&source=panel_search_result&selectedTitle=1~105&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F16330957 [data dostępu: 20.11.2020].
18. Brodin P.: Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med* 2020; 27: 28-33.
19. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M. i wsp.: Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147 (4): 784-792.e9.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. MAGDALENA OKARSKA-NAPIERAŁA

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: 22 317 90 33
e-mail: magda.okarska@gmail.com

- **Konflikt interesów:** nie występuje.